

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SOLICITUDS DE REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA SUBSISTEMAS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
D 7 MAR 2012	
N° Ref.:	RF 283722-111
N° Registro:	F-19275/12
Firma Profesional:	

COMPOSICION:

Cada comprimido sublingual contiene:

Asenapina (como asenapina maleato) 5,0 mg ó 10,0 mg

Excipientes: Polivinil acetato dispersión al 30%, neoheperidina, acesulfamo potásico, vainillina, manitol, carbonato de calcio pesado, lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, óxido de hierro amarillo, sucralosa, sacarina sódica, esencia de naranja, esencia de menta, talco, estearato de magnesio.

FARMACOLOGIA:**Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de asenapina, al igual que con otros medicamentos eficaces en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar, se desconoce. Sin embargo, basándose en su farmacología de receptores se considera que la eficacia de asenapina está mediada por la combinación de la actividad antagonista sobre los receptores D_2 y $5-HT_{2A}$.

Farmacodinamia

Asenapina exhibe una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos $5-HT_{1A}$, $5-HT_{1B}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2B}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_5$, $5-HT_6$, $5-HT_7$ (valores K_i 2,5; 4,0; 0,06; 0,16; 0,03; 1,6; 0,25 y 0,13 nM), por los receptores de dopamina D_2 , D_3 , D_4 , y D_1 (valores K_i 1,3; 0,42; 1,1 y 1,4 nM), por los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 (valores K_i 1,2 y 1,2 nM), y los receptores H_1 de histamina (valor K_i 1,0 nM), y una afinidad moderada por los receptores H_2 (valor K_i 6,2 nM). En los ensayos in vitro asenapina actúa como un antagonista de estos receptores.

Asenapina no tiene afinidad apreciable por los receptores colinérgicos muscarínicos (por ejemplo, el valor de K_i es 8128 nM para M_1).

FARMACOCINETICA:**Absorción**

Tras la administración sublingual, asenapina se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de 5 mg de asenapina sublingual es del 35%. La biodisponibilidad absoluta de asenapina cuando se traga es más baja (<2 % con formulación en comprimido oral). Tomar agua después de varios minutos (2 ó 5) tras la administración de asenapina, causó una disminución de la exposición a asenapina (19% y 10% respectivamente). Por lo tanto, se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración.

Distribución

Asenapina se distribuye rápidamente y tiene un gran volumen de distribución (aproximadamente 1.700 L), lo que es indicativo de una extensa distribución extravascular.

Ref.:RF283722/11

Reg.ISP N°: F-19275/12

PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Asenapina tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (95%), como la albúmina y la α_1 -glicoproteína ácida.

Metabolismo

Asenapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Las principales rutas metabólicas de asenapina son la glucuronidación directa (mediada por UGT_{1A4}) y la oxidación y desmetilación mediada por el citocromo P450 (principalmente CYP1A2, con participación del 2D6 y 3A4).

En un estudio *in vivo* en humanos con asenapina marcada radiactivamente, el metabolito predominante relacionado con el fármaco fue asenapina N⁺-glucuronido; otros fueron N-desmetilasenapina, N-desmetilasenapina N-carbamoil glucuronido y asenapina inalterada en pequeñas cantidades. La actividad de Asenapina es debida principalmente al compuesto original.

Asenapina es un inhibidor débil del CYP2D6. Asenapina no produce inducción de las actividades metabólicas del CYP1A2 o del CYP3A4 en los cultivos de hepatocitos humanos.

Eliminación

Asenapina es un compuesto de alto aclaramiento, con un clearance de 52 L/h tras la administración intravenosa.

Después de la administración de una dosis única de asenapina marcada [¹⁴C], alrededor del 90% de la dosis fue recuperada, aproximadamente el 50% se recuperó en la orina, y el 40% se recuperó en las heces, con solo una pequeña cantidad de compuesto inalterado excretado en las heces (5-16 %). Tras una fase inicial de distribución más rápida, la vida media final de asenapina es aproximadamente 24 h.

Lincalidad/no lincalidad: El aumento de dosis de 5 a 10 mg dos veces al día (aumento al doble) causó un aumento de menos del doble (1,7 veces) en el grado de exposición y concentración máxima. Con la dosis menor, este aumento inferior al proporcional de C_{max} y del área bajo la curva puede atribuirse a limitaciones en la capacidad de absorción a través de la mucosa oral tras la administración sublingual. Las concentraciones de asenapina en el estado de equilibrio, luego de la administración de una dosis dos veces al día, se alcanzan dentro de 3 días.

En general, la farmacocinética de asenapina en estado de equilibrio es similar a la farmacocinética de dosis única.

Fumadores: Un análisis farmacocinético de la población indica que el tabaquismo, que induce el CYP1A2, no tuvo ningún efecto sobre el clearance de asenapina en fumadores. En un estudio cruzado con 24 varones sanos, no se observó efecto del tabaco durante la administración sublingual de una dosis única de 5 mg en la farmacocinética de asenapina.

Consumo de alimentos: Un estudio cruzado en 26 varones sanos se realizó para evaluar el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de una sola dosis de 5 mg de asenapina. El consumo de alimentos inmediatamente antes de la administración sublingual disminuyó la exposición de asenapina en un 20%, el consumo de alimentos 4 horas después

**PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

administración sublingual disminuyó la exposición de asenapina en un 10%. Estos efectos se deben probablemente al aumento del flujo sanguíneo hepático.

En los ensayos clínicos que establecen eficacia y seguridad de asenapina, los pacientes fueron instruidos para evitar comer durante 10 minutos luego de la administración sublingual. No hubo restricciones con respecto al horario de las comidas en estas pruebas.

Consumo de agua: En los ensayos clínicos que establecen eficacia y seguridad de asenapina, los pacientes fueron instruidos para evitar el consumo de agua en los 10 minutos posteriores a la administración sublingual. El efecto de la administración de agua después de una dosis de 10 mg de asenapina sublingual, se estudió en 15 varones sanos a diferentes tiempos: 2, 5, 10, y 30 minutos. La exposición de asenapina seguida de la administración de agua 10 minutos después de la administración sublingual, es equivalente a cuando el agua se administró 30 minutos después de la dosificación sublingual. Una menor exposición a asenapina se observó después de la administración del agua a los 2 minutos (19% de disminución) y 5 minutos (10% de disminución).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática: La farmacocinética de asenapina fue similar entre sujetos con una insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh) o moderada (clasificación B de Child-Pugh) y sujetos con función hepática normal. En sujetos con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh), se observó que la exposición a asenapina fue en promedio 7 veces mayor que la exposición en sujetos con función hepática normal. Por lo tanto, no se recomienda asenapina en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes con insuficiencia renal: La farmacocinética de asenapina tras una dosis única de 5 mg de asenapina, fue similar entre sujetos con diversos grados de insuficiencia renal y sujetos con función renal normal, por lo cual, no es necesario realizar ajustes de dosis basado en el grado de insuficiencia renal.

No hay experiencia con asenapina en pacientes con insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min.

Pacientes de edad avanzada: En pacientes de edad avanzada (entre 65 y 85 años de edad), las concentraciones de asenapina fueron en promedio de 30 a 40% mayor en comparación con los adultos más jóvenes.

En un análisis farmacocinético de la población, se observó una disminución del aclaramiento con la edad, lo que implica una exposición de 30% mayor en ancianos en comparación con los pacientes adultos

Sexo: Un análisis farmacocinético de la población, indicó que no hay evidencias de diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética de asenapina. La diferencia potencial en la farmacocinética de asenapina entre hombres y mujeres no ha sido estudiada en un ensayo específico

Raza: Un estudio farmacocinético con dosis única no mostró diferencias significativas en

Ref.:RF283722/11

Reg.ISP N°: F-19275/12

PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

los parámetros farmacocinéticos entre sujetos sanos japoneses y caucásicos. Además, en un análisis farmacocinético de la población, no se encontró ningún efecto clínicamente relevante de la raza sobre la farmacocinética de asenapina

INDICACIONES:

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos.
- Tratamiento de episodios maníacos ~~agudos y mixtos~~ asociados con trastorno bipolar tipo I; ~~como monoterapia o como terapia combinada con litio o valproato en adultos.~~

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral.

CONFIDENCIAL

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Dosis usual:

	Dosis inicial	Dosis mantención	Dosis máxima
Esquizofrenia — tratamiento agudo en adultos.	5 mg sublingual 2 veces al día	5 mg sublingual 2 veces al día	10 mg sublingual 2 veces al día
Esquizofrenia — tratamiento de mantención en adultos.	5 mg sublingual 2 veces al día por una semana	10 mg sublingual 2 veces al día	10 mg sublingual 2 veces al día
Trastorno bipolar — monoterapia en adultos	10 mg sublingual 2 veces al día	5 — 10 mg sublingual 2 veces al día	10 mg sublingual 2 veces al día
Trastorno bipolar — terapia coadyuvante con litio o valproato en adultos	5 mg sublingual 2 veces al día	5 — 10 mg sublingual 2 veces al día	10 mg sublingual 2 veces al día

Tratamiento de la esquizofrenia:

Tratamiento agudo en adultos. La dosis inicial recomendada y diana de asenapina es de 5 mg dos veces al día. En ensayos controlados a corto plazo, no hubo indicio de beneficio adicional con una dosis de 10 mg dos veces al día, pero tampoco hubo un aumento claro de ciertas reacciones adversas. La seguridad de dosis superiores a 10 mg dos veces al día no ha sido evaluada en estudios clínicos.

Tratamiento de Mantención: La eficacia con asenapina se demostró en un ensayo de mantención en pacientes con esquizofrenia. La dosis inicial de este estudio fue de 5 mg dos veces al día con un aumento de hasta 10 mg dos veces al día después de una semana sobre la base de la tolerancia. Los pacientes deben ser periódicamente re-evaluados para determinar la necesidad de un tratamiento de mantención.

Tratamiento del trastorno bipolar:

Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar tipo I en adultos.

Monoterapia: La dosis inicial recomendada de asenapina, y la dosis que mantiene el 90% de los pacientes estudiados, es de 10 mg dos veces al día. La dosis puede reducirse a 5 mg dos veces al día si se justifica por los efectos adversos o según la tolerancia individual.

En ensayos controlados con monoterapia, la dosis inicial para asenapina fue de 10 mg dos veces al día. Al segundo día y los días posteriores, la dosis puede reducirse a 5 mg dos veces al día, basado en la tolerancia, pero menos del 10% de los pacientes obtuvo reducción de la dosis. La seguridad de dosis superiores a 10 mg dos veces al día no ha sido evaluada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.:RF283722/11 Reg.ISP N°: F-19275/12
PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

en ensayos clínicos.

~~Terapia coadyuvante: La dosis inicial recomendada de asenapina es de 5 mg dos veces al día cuando se administra como terapia coadyuvante con litio o valproato. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg dos veces al día. La seguridad de dosis superiores a 10 mg dos veces al día como terapia adjunta al litio o valproato no ha sido evaluada en ensayos clínicos.~~

~~Tratamiento de mantención: Por lo general se recomienda que los pacientes que responden al tratamiento con asenapina, como monoterapia o como terapia coadyuvante con litio o valproato, continúen más allá de la respuesta aguda, pero a la menor dosis necesaria para mantener la remisión de los síntomas. Los pacientes deben ser periódicamente re-evaluados para determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantención.~~

Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de asenapina en menores de 18 años. Existen datos limitados de seguridad con asenapina en pacientes adolescentes.

~~Pacientes geriátricos: Asenapina debe ser usada con cuidado en pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos limitados de eficacia en pacientes mayores de 65 años de edad.~~

Los estudios clínicos de ASENAPINA en el tratamiento de la esquizofrenia y manía bipolar no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente que los pacientes jóvenes. De los aproximadamente 2.250 pacientes en los estudios clínicos pre-marketing de ASENAPINA, el 1,1% (25) fueron pacientes con 65 años de edad o más. Son múltiples los factores que podrían aumentar la respuesta farmacodinámica a ASENAPINA, provocando una pobre tolerancia o una hipotensión ortostática, lo que estaría presentes en pacientes de edad avanzada por lo que deben ser cuidadosamente monitorizados.

En pacientes ancianos con psicosis, la exposición a asenapina (AUC) fue en promedio 40% mayor en comparación con pacientes adultos jóvenes.

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con ASENAPINA están en mayor riesgo de muerte comparado con placebo. ASENAPINA no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia

~~Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia con asenapina en pacientes con insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml/min.~~

La exposición de asenapina tras una dosis única de 5 mg de asenapina, fue similar entre sujetos con diversos grados de insuficiencia renal y sujetos con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con

**PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

insuficiencia hepática leve a moderada.. No puede excluirse la posibilidad de un aumento de los niveles de asenapina en plasma en algunos pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de Child-Pugh), se aconseja precaución. En sujetos con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh), la exposición a asenapina aumentó 7 veces. Por lo tanto, asenapina no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Modo de administración:

- Debe tenerse precaución al extraer el comprimido del blister para que no se rompa. Siempre se debe manipular el comprimido con las manos secas.
- Para asegurar una óptima absorción, el comprimido sublingual de asenapina debe situarse bajo la lengua y dejar que se disuelva completamente. El comprimido se disuelve en la saliva en unos segundos.
- Los comprimidos sublinguales de asenapina no deben masticarse ni tragarse enteros. Se debe instruir a los pacientes que deben evitar comer y beber agua hasta que hayan transcurrido 10 minutos después de la administración de asenapina.
- Cuando se administre en combinación con otros medicamentos, asenapina debe tomarse al final.
- El tratamiento con asenapina no se recomienda en pacientes que no pueden cumplir con esta forma de administración, pues la biodisponibilidad de asenapina en caso de ingestión es baja (<2%, con una formulación de comprimidos orales).

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicada en pacientes con historia de hipersensibilidad a asenapina maleato o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- **Embarazo:** No hay suficientes datos sobre el uso de asenapina en mujeres embarazadas. Asenapina no fue teratogénico en estudios en animales. Se encontraron efectos tóxicos embrionarios y maternos en estudios con animales. Asenapina no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y solo si el beneficio potencial es mayor que el posible riesgo para el feto.
- **Lactancia:** Asenapina se excretó en la leche de las ratas durante la lactancia. Se desconoce si asenapina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se recomienda que las mujeres que reciben asenapina no den de mamar.
- **Pacientes con insuficiencia hepática grave:** La exposición a asenapina aumenta 7 veces en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh). Por lo tanto, asenapina no está recomendado en este grupo de pacientes.
- **Pacientes geriátricos con demencia:** Los pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas presentaron una mayor mortalidad en comparación con el placebo en un meta-análisis de 17 ensayos realizados con

Ref.:RF283722/11

Reg.ISP N°: F-19275/12

PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

antipsicóticos atípicos. En tales ensayos, la incidencia de mortalidad fue del 4,5% para los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con 2,6% para los pacientes tratados con placebo. Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo, neumonía). Se debe evitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia. Asenapina no está indicada para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia.

- **Efectos adversos cerebrovasculares (EAC), incluido accidente cerebrovascular, en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:** En ensayos controlados con placebo realizados en pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo muertes en los pacientes tratados con antipsicóticos (risperidona, aripiprazol y olanzapina) en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Asenapina no está indicada para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia.

Se les aconseja a los médicos evaluar los riesgos y beneficios del uso de antipsicóticos en pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia, teniendo en cuenta los factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares en el paciente individual. Los pacientes/cuidadores deben tener la precaución de informar de inmediato signos y síntomas de EAC potenciales, tales como repentina debilidad o entumecimiento en la cara, brazos o piernas y problemas del lenguaje o la visión, debiéndose discontinuar el tratamiento.

- **Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM):** Se ha reportado un síntoma complejo y potencialmente fatal, algunas veces atribuido a un Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), asociado a la administración de medicamentos antipsicóticos, incluyendo la asenapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir valores elevados de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. En la búsqueda de un diagnóstico, es importante excluir aquellos casos en los cuales la manifestación clínica incluye, tanto una enfermedad médica seria (por ej., neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales no-tratados o inadecuadamente tratados (SEP). Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, accesos de calor, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo del SNM debe incluir: 1) discontinuación inmediata del medicamento antipsicótico y de otros medicamentos no esenciales de la terapia concomitante; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante, para el cual exista una terapia específica. No hay un acuerdo general sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específico para el SNM.

Si un paciente requiere un tratamiento antipsicótico después de la recuperación del SNM, la potencial reintroducción de la terapia medicamentosa debe ser cuidadosamente

considerada. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado, ya que se han reportado recurrencias del SNM.

- **Discinesia tardía:** Se puede desarrollar un síndrome de movimientos discinéticos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara, potencialmente irreversible, en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos. Aunque la prevalencia de este síndrome parece ser más alta entre los pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres ancianas, es imposible predecir, al comienzo del tratamiento antipsicótico, qué paciente es más propenso a desarrollar el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial de provocar discinesia tardía.

Se piensa que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que ésta se vuelva irreversible aumenta, a medida que la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de los medicamentos antipsicóticos aumentan. Sin embargo, el síndrome se puede desarrollar, aunque mucho menos comúnmente, después de períodos de tratamiento relativamente breves a dosis bajas.

No hay un tratamiento específico para manejar casos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si el tratamiento antipsicótico es suspendido. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico por sí mismo puede suprimir (o parcialmente suprimir) los signos y síntomas del síndrome y, de ese modo, puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso a largo plazo del síndrome.

De acuerdo a estas consideraciones, la asenapina debe ser prescrito de la forma que sea más factible minimizar la ocurrencia de discinesia tardía. Generalmente, el tratamiento antipsicótico crónico debe ser reservado para pacientes que sufren una enfermedad crónica que (1) responderá con certeza a los medicamentos antipsicóticos, (2) se caracterice porque los tratamientos alternativos, equivalentemente eficaces, pero potencialmente menos dañinos, no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que requieren un tratamiento crónico, se debe recurrir a la dosis más pequeña y a la duración del tratamiento más corta que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuado debe ser re-evaluada periódicamente.

Si los signos y síntomas de discinesia tardía aparecen en un paciente que toma asenapina, se debe considerar la discontinuación del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento con asenapina, a pesar de la presencia del síndrome.

- **Aumento de peso:** Se ha observado aumento de peso en los ensayos clínicos de pre-comercialización con asenapina. Los pacientes que reciben asenapina deberán someterse a controles regulares de peso.

En estudios a corto plazo de esquizofrenia y trastorno bipolar se observaron diferencias en el aumento de peso medio entre pacientes tratados con asenapina y pacientes tratados con placebo.

En ensayos a corto plazo, placebo-controlados de esquizofrenia, el aumento de peso promedio fue de 1,1 kg para asenapina comparado con 0,1 kg para los pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes con un aumento $\geq 7\%$ del peso corporal (al final del estudio) fue del 4,9% de los pacientes tratados con asenapina frente al 2% de pacientes tratados con placebo.

En estudios a corto plazo, controlado-placebo de trastorno bipolar la ganancia

Ref.:RF283722/11

Reg.ISP N°: F-19275/12

**PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

promedio de peso para los pacientes tratados con asenapina fue de 1,3 kg en comparación con 0,2 kg para los pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes con un aumento $\geq 7\%$ del peso corporal (al final del estudio) fue del 5,8% de los pacientes tratados con asenapina frente al 0,5% de pacientes tratados con placebo.

En un ensayo de 52 semanas, doble ciego, controlado con pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el aumento de peso promedio desde el valor inicial fue de 0,9 kg. La proporción de pacientes con un aumento $\geq 7\%$ del peso corporal (al final del estudio) fue de 14,7%.

En la tabla N°1, se presenta el cambio de peso promedio desde el inicio y la proporción de pacientes con un aumento de peso de $\geq 7\%$ categorizadas por el Índice de Masa Corporal (IMC) al inicio del estudio:

Tabla N°1: Resultados del cambio de peso clasificados por índice de masa corporal inicial: Comparador-controlado en 52 semanas de estudio en esquizofrenia

	IMC <23 ASENAPINA N = 295	IMC 23 - <27 ASENAPINA N=290	IMC > 27 ASENAPINA N = 302
Cambio de peso desde base (Kg)	1,7	1	0
% con un aumento $\geq 7\%$ del peso corporal	22%	13%	9%

- **Hipotensión ortostática:** Asenapina puede inducir hipotensión ortostática y síncope en algunos pacientes, especialmente al inicio del tratamiento, debido a sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas.

En ensayos a corto plazo de esquizofrenia, se informó síncope en el 0,2% (1/572) de los pacientes tratados con dosis terapéuticas (5 mg o 10 mg dos veces al día) de asenapina, en comparación con 0,3% (1/378) de los pacientes tratados con placebo. En ensayos a corto plazo del trastorno bipolar, se informó síncope en el 0,3% (1/379) de los pacientes tratados con dosis terapéuticas (5 mg o 10 mg dos veces al día) de asenapina, frente al 0% (0/203) de los pacientes tratados con placebo. Durante ensayos clínicos de pre-comercialización con asenapina, incluyendo ensayos a largo plazo sin comparación con placebo, se informó síncope en el 0,6% (11/1953) de los pacientes tratados con asenapina.

Asenapina debe utilizarse con precaución en (1) los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto al miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o alteraciones de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predispongan al paciente a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos), y (2) en los ancianos, quienes tienen un alto riesgo de sufrir hipotensión ortostática. Asenapina debe utilizarse con precaución en el tratamiento de los pacientes que reciben tratamiento con otros fármacos que pueden inducir hipotensión, bradicardia, depresión del sistema nervioso central o respiratorio. El monitoreo de los signos vitales ortostáticos debe ser considerado en todos estos pacientes y debe considerarse una disminución de la dosis si

PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

se produce hipotensión.

- **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:** En los ensayos clínicos y experiencia post-comercialización, se han reportado temporalmente eventos de leucopenia / neutropenia con antipsicóticos, incluyendo asenapina. Se ha reportado agranulocitosis (incluyendo casos fatales) con otros agentes de esta clase.

Los pacientes con neutropenia deben ser cuidadosamente monitoreados en caso de fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados de inmediato si presentan algún síntoma o signo. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) deben discontinuar el uso de asenapina y monitorcar su recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

- **Prolongación del intervalo QT:** La prolongación clínicamente relevante del intervalo QT no parece estar asociada con asenapina. Asenapina debe evitarse en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas y en otras circunstancias que pueden aumentar el riesgo de ocurrencia de torsade de pointes y/o muerte súbita en asociación con el uso de fármacos que prolongan el intervalo QTc, incluyendo bradicardia, hipocalcemia o hipomagnesemia, y la presencia de prolongación congénita del intervalo QT. También debe evitarse el uso de asenapina en combinación con otros fármacos que prolonguen el intervalo QTc como antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo quinidina, procainamida) o antiarrítmicos de la clase 3 (por ejemplo amiodarona, sotalol), medicamentos antipsicóticos (por ejemplo ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y antibióticos (por ejemplo gatifloxacino, moxifloxacino).
- **Hiperprolactinemia:** Al igual que otras drogas que antagonizan los receptores de dopamina D₂, asenapina puede elevar los niveles de prolactina, y la elevación puede persistir durante la administración crónica.

- **La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH hipotalámica, resultando en una reducción de la secreción pituitaria de gonadotropinas. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes mujeres y hombres. Galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia han sido reportados en pacientes tratados con compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia se asocia con el hipogonadismo, que puede conducir a una disminución de la densidad ósea tanto en los sujetos masculinos y femeninos.**

En estudios clínicos con asenapina, la incidencia de eventos adversos relacionados con los niveles de prolactina anormales fue de 0,4% frente al 0% para placebo.

Experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son prolactina-dependiente in vitro, por lo que es un factor de importancia potencial si se prescribe estos fármacos en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Ni los estudios clínicos, ni estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, han mostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

- **Convulsiones:** En ensayos clínicos, se notificaron esporádicamente casos de convulsiones durante el tratamiento con asenapina. Se reportaron convulsiones en el 0% y 0,3% (0/572, 1/379) de los pacientes tratados con dosis de asenapina 5 y 10 mg dos

Ref.:RF283722/11

Reg.ISP N°: F-19275/12

PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

veces al día respectivamente, frente al 0% (0/503, 0/203) de los pacientes tratados con placebo en ensayos a corto plazo de esquizofrenia y trastorno bipolar, respectivamente. Durante la pre-comercialización de los ensayos clínicos con asenapina, incluyendo ensayos a largo plazo, sin comparación con placebo, las convulsiones se registraron en el 0,3% (5/1953) de los pacientes tratados con asenapina. Al igual que otras drogas antipsicóticas, asenapina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente disminuyen el umbral convulsivo, por ejemplo, la demencia de Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral convulsivo puede ser más frecuente en pacientes mayores de 65 años.

- **Daño potencial cognitivo y motor:** Se informó somnolencia en los pacientes tratados con asenapina, generalmente transitoria y con mayor incidencia durante la primera semana de tratamiento.

En estudios de esquizofrenia a corto plazo, dosis fija, placebo-controlados, la somnolencia fue de 15% (41/274) en pacientes tratados con asenapina 5 mg dos veces al día y de 13% (26/208) en pacientes tratados con asenapina 10 mg dos veces día en comparación con el 7% (26/378) de pacientes tratados con placebo.

En ensayos de trastorno bipolar a corto plazo, placebo-controlados de dosis terapéuticas (50-10 mg dos veces al día), la somnolencia fue de 24% (90/379) en los pacientes con asenapina frente al 6% (13/203) de pacientes tratados con placebo. Durante los ensayos clínicos de pre-comercialización con asenapina, incluyendo ensayos a largo plazo, sin comparación con placebo, se reportó somnolencia en 18% (358/1953) de los pacientes tratados con asenapina. Somnolencia (incluyendo sedación) condujeron a la interrupción en el 0,6% (12/1953) de los pacientes en los ensayos a corto plazo placebo-controlados.

Los pacientes deben ser advertidos acerca de la realización de actividades que requieran alerta mental, tales como manejar maquinaria peligrosa o conducir un vehículo a motor, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con asenapina no los afecta negativamente.

- **Regulación de la temperatura corporal:** Se ha atribuido a los antipsicóticos un trastorno de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal. En ensayos a corto plazo, placebo-controlados para la esquizofrenia y trastorno bipolar agudo, la incidencia de reacciones adversas que sugieren aumento de la temperatura corporal es bajo ($\leq 1\%$) y comparable a placebo. Durante ensayos clínicos de pre-comercialización con asenapina, incluyendo ensayos a largo plazo, sin comparación con placebo, la incidencia de reacciones adversas que sugieren aumento de la temperatura corporal (fiebre y sensación de calor) fue $\leq 1\%$. Se concluye, de acuerdo a los ensayos clínicos, que asenapina no parece asociarse a una alteración clínicamente relevante de la regulación de la temperatura corporal. Cuando se prescriba asenapina, se aconseja la asistencia adecuada en aquellos pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal, por ejemplo, ejercicio intenso, exposición a calor extremo, medicación concomitante con actividad anticolinérgica o que sean susceptibles de sufrir deshidratación.
- **Suicidio:** La posibilidad de intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas y al trastorno bipolar, por lo que el tratamiento de los pacientes de alto riesgo

FOLLETO DE INFORMACION

AL PROFESIONAL

**PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

debe acompañarse de una estrecha supervisión.

- **Disfagia:** Alteración de la motilidad esofágica y aspiración han sido asociadas al uso de fármacos antipsicóticos. Se notificaron esporádicamente casos de disfagia en pacientes tratados con asenapina. La disfagia se informó en un 0,2% y 0% (1/572, 0/379) de los pacientes tratados con dosis terapéuticas (5 - 10 mg dos veces al día) de asenapina en comparación con el 0% (0/378, 0/203) de los pacientes tratados con placebo en ensayos a corto plazo de esquizofrenia y manía bipolar, respectivamente.
Durante ensayos clínicos de pre-comercialización con asenapina, incluyendo ensayos a largo plazo, sin comparación con placebo, la disfagia se informó en el 0,1% (2/1953) de los pacientes tratados con asenapina.
La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. Asenapina no está indicada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia, y no debe utilizarse en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.
- **Hiperglicemia y diabetes mellitus:** Se ha reportado hiperglicemia, en algunos casos asociado con ectoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos. No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglicemia, como tampoco el riesgo asociado. Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (obesos o historia familiar de diabetes) deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar y periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman este tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto a la aparición de síntomas que sugieran hiperglicemia (polidipsia, polifagia, poliuria, y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglicemia, se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa. En ciertos casos, la hiperglicemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco, sin embargo, en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético, a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos. Se ha notificado ocasionalmente hiperglicemia o exacerbación de una diabetes preexistente durante el tratamiento con asenapina.
- **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Asenapina puede causar somnolencia y sedación. Por la tanto, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria, incluyendo vehículos a motor, hasta que estén razonablemente seguros de que Asenapina no les afecta de forma negativa.
- **Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:** La experiencia clínica con asenapina en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Asenapina no ha sido evaluada en pacientes con un historial reciente de infarto al miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los ensayos clínicos pre-comercialización, debido al riesgo de hipotensión ortostática con asenapina, se debe tener precaución con los pacientes cardíacos.

REACCIONES ADVERSAS:**FOLLETO DE INFORMACIÓN****AL PROFESIONAL****Página 13 de 24**

Ref.:RF283722/11

Reg.ISP N°: F-19275/12

PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con asenapina fueron somnolencia y ansiedad. Otras reacciones adversas comunes son aumento de peso, incremento del apetito, distonia, acatisia, discinesia, parkinsonismo, sedación, mareos, disgeusia, hipoestesia oral, aumento de la alanina aminotransferasa, rigidez muscular y fatiga.

La incidencia de reacciones adversas al fármaco asociadas al tratamiento con asenapina se encuentran en la tabla adjunta, basada en efectos adversos notificados a partir de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Peso aumentado Apetito aumentado	Hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad			
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Distonia Acatisia Discinesia Parkinsonismo Sedación Mareo Disgeusia	Síncope Crisis Trastorno extrapiramidal Disartria	Síndrome neuroléptico maligno
Trastornos oculares				Trastorno de la acomodación
Trastornos cardíacos			Bradicardia sinusal Bloqueo de rama Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	
Trastornos vasculares			Hipotensión ortostática Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Embolia pulmonar

Trastornos gastrointestinales		Hipoestesia oral	Lengua hinchada Disfagia Gloscedinia Parestesia oral	
Trastornos hepatobiliares		Alanina aminotransferasa elevada		
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez muscular		Rabdomiolisis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción sexual Amenorrea	Ginecomastia Galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga		

~~Asenapina tiene propiedades anestésicas. Tras la administración pueden producirse hipoestesia oral y parestesia oral, y normalmente se resuelven en 1 hora.~~

Las reacciones adversas más frecuentes (> 5% y al menos el doble de la tasa de placebo) reportadas en el tratamiento agudo de esquizofrenia fueron acatisia, hipoestesia oral, y somnolencia. El perfil de seguridad de ASENAPINA en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia fue similar a la observada con el tratamiento agudo.

Las reacciones adversas más frecuentes (> 5% y al menos el doble de la tasa de placebo) reportadas con el tratamiento de monoterapia de los episodios maníacos agudos o mixtos asociados con trastorno bipolar I, fueron somnolencia, mareos, síntomas extrapiramidales como también acatisia, y aumento de peso y durante el ensayo de la terapia adyuvante en el trastorno bipolar, fueron somnolencia e hipoestesia oral.

La siguiente información se deriva de una base de datos de ensayos clínicos para ASENAPINA que consta de más de 4.565 pacientes y/o individuos normales expuestos a una o más dosis sublingual de ASENAPINA. Un total de 1.314 pacientes tratados con ASENAPINA fueron tratados durante un mínimo de 24 semanas y 785 ASENAPINA los pacientes tratados tenían menos de 52 semanas de la exposición a dosis terapéuticas.

Las frecuencias establecidas de reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron un evento adverso emergente del tratamiento del tipo enumerado. La reacción fue considerada emergente si

Ref.:RF283722/11

Reg.ISP N°: F-19275/12

**PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

ocurrió por primera vez o empeoró durante el siguiente tratamiento tras la terapia de referencia de evaluación.

Las cifras de las tablas y tabulaciones no pueden ser utilizadas para predecir la incidencia de efectos secundarios en el curso de la práctica médica habitual, donde las características del paciente y otros factores difieren de las que prevalecieron en los ensayos clínicos. Del mismo modo, las frecuencias citadas no pueden compararse con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas que comprenden distintos tratamiento, usos, e investigadores. Las cifras citadas, sin embargo, no proporcionan al prescriptor algunas bases para estimar la contribución relativa de las drogas y los factores no farmacológicos en la incidencia de reacciones adversas en la población estudiada.

Experiencia en estudios clínicos

Pacientes adultos con esquizofrenia:

Los siguientes resultados se basan en estudios a corto plazo controlados con placebo, en ensayos previos a la comercialización para esquizofrenia (un grupo de tres de 6 semanas de ensayos a dosis fija y uno de 6 semanas de duración con dosis flexible) en la que ASENAPINA sublingual se administró en dosis de 5 a 10 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento:

Un total de 9% de los sujetos tratados con ASENAPINA y el 10% de los pacientes tratados con placebo, interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No hubo reacciones adversas relacionadas a la interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con ASENAPINA a un ritmo de al menos 1% y al menos el doble de la tasa de placebo.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o más con para pacientes esquizofrénicos tratados con ASENAPINA:

Las reacciones adversas asociadas con el uso de ASENAPINA (incidencia de 2% o más, redondeado al porcentaje más cercano, y la incidencia ASENAPINA mayor que con placebo) que se produjeron durante tratamiento agudo (hasta 6 semanas en pacientes con esquizofrenia) se muestran en la Tabla 2.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Tabla N°2: Reacciones adversas notificadas en un 2% o más de los sujetos en uno de los grupos de dosis de ASENAPINA y que tuvo en mayor incidencia que en el grupo placebo en ensayos de esquizofrenia de 6 semanas

<u>Clasificación</u>	<u>Placebo</u> <u>N=378</u>	<u>ASENAPINA</u> <u>5 mg dos</u> <u>veces al día</u> <u>N=274</u>	<u>ASENAPINA</u> <u>10 mg dos</u> <u>veces al día</u> <u>N=208</u>	<u>Todos</u> <u>ASENAPINA</u> <u>*</u> <u>5 mg o 10 mg</u> <u>dos veces al</u> <u>día N=572</u>
Gastrointestinal				
<u>Constipación</u>	<u>6%</u>	<u>7%</u>	<u>4%</u>	<u>5%</u>
<u>Sequedad de boca</u>	<u>1%</u>	<u>3%</u>	<u>1%</u>	<u>2%</u>
<u>Hipoestesia oral</u>	<u>1%</u>	<u>6%</u>	<u>7%</u>	<u>5%</u>
<u>Hipersecreción de saliva</u>	<u>0%</u>	<u><1%</u>	<u>4%</u>	<u>2%</u>
<u>Molestias estomacales</u>	<u>1%</u>	<u><1%</u>	<u>3%</u>	<u>2%</u>
<u>Vómitos</u>	<u>5%</u>	<u>4%</u>	<u>7%</u>	<u>5%</u>
General				
<u>Fatiga</u>	<u>3%</u>	<u>4%</u>	<u>3%</u>	<u>3%</u>
<u>Irritabilidad</u>	<u><1%</u>	<u>2%</u>	<u>1%</u>	<u>2%</u>
Investigaciones				
<u>Aumento de peso</u>	<u>≤1%</u>	<u>2%</u>	<u>2%</u>	<u>3%</u>
Metabólicos				
<u>Aumento del apetito</u>	<u>≤1%</u>	<u>3%</u>	<u>0%</u>	<u>2%</u>
Sistema Nervioso				
<u>Acatisia**</u>	<u>3%</u>	<u>4%</u>	<u>11%</u>	<u>6%</u>
<u>Marcos</u>	<u>4%</u>	<u>7%</u>	<u>3%</u>	<u>5%</u>
<u>Síntomas extrapiramidales (excluye acatisia)***</u>	<u>7%</u>	<u>9%</u>	<u>12%</u>	<u>10%</u>
<u>Somnolencia****</u>	<u>7%</u>	<u>15%</u>	<u>13%</u>	<u>13%</u>
Psiquiátricos				
<u>Insomnio</u>	<u>13%</u>	<u>16%</u>	<u>15%</u>	<u>15%</u>
Vascular				
<u>Hipertensión</u>	<u>2%</u>	<u>2%</u>	<u>3%</u>	<u>2%</u>

*También incluye el ensayo de dosis flexible (N = 90).

** Acatisia incluye: acatisia y hiperquinesia

***Los síntomas extrapiramidales incluyen la distonía, giro ocular, discinesia, discinesia tardía, rigidez muscular, parkinsonismo, temblor y trastornos extrapiramidales (excepto la acatisia).

****Somnolencia incluye los siguientes eventos: somnolencia, sedación e hipersomnía.

Ref.:RF283722/11 Reg.ISP N°: F-19275/12
PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Reacciones adversas relacionadas con la dosis: De todas las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 2, la única que tuvo una relación fue acatisia.

Monoterapia en pacientes adultos con manía bipolar:

Los siguientes resultados se basan en estudio a corto plazo, controlados con placebo para la manía bipolar (un grupo de dos ensayos, tres semanas de dosis flexible) en la que ASENAPINA sublingual se administró en dosis de 5 mg o 10 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento:

Aproximadamente el 10% (38/379) de los pacientes en estudio tratados con ASENAPINA a corto plazo, controlado con placebo, interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con alrededor del 6% (12/203) en el grupo placebo. Las reacciones adversas más comunes asociadas con la discontinuación de los sujetos tratados con ASENAPINA (tasas de menos del 1% y al menos el doble de la tasa de placebo) fueron ansiedad (1,1%) y hipoestesia oral (1,1%) en comparación con placebo (0%).

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o más, entre pacientes con ASENAPINA (monoterapia) con trastorno bipolar:

Las reacciones adversas asociadas con el uso de ASENAPINA (incidencia de 2% o más, redondeado al porcentaje más cercano, y la incidencia ASENAPINA mayor que el placebo) que se produjeron durante la monoterapia aguda (hasta 3 semanas en pacientes con manía bipolar) se muestran en la Tabla N°3.

Tabla N°3: Reacciones adversas notificadas en un 2% o más de los sujetos en uno de los grupos tratados con ASENAPINA y que tuvo lugar a una mayor incidencia que en el grupo placebo en los ensayos de 3 semanas en estudios de manía bipolar.

<u>Clasificación</u>	<u>Placebo N=203</u>	<u>ASENAPINA 5 mg o 10 mg dos veces al día* N=379</u>
<u>Gastrointestinal</u>		
<u>Boca seca</u>	1%	3%
<u>Dispepsia</u>	2%	4%
<u>Hipoestesia oral</u>	<1%	4%
<u>Dolor de muelas</u>	2%	3%
<u>General</u>		
<u>Fatiga</u>	2%	4%
<u>Investigación</u>		
<u>Aumento de peso</u>	<1%	5%
<u>Metabolismo</u>		
<u>Aumento apetito</u>	1%	4%
<u>Musculoesquelético</u>		
<u>Artralgia</u>	1%	3%

Dolor en extremidades	<1%	2%
Sistema Nervioso		
Acatisia	2%	4%
Mareos	3%	11%
Disgeusia	<1%	3%
Dolor de cabeza	11%	12%
Síntomas Extrapiramidales Excluye acatisia)**	2%	7%
Somnolencia***	6%	24%
Psiquiátricos		
Ansiedad	2%	4%
Depresión	1%	2%
Insomnio	5%	6%

*ASENAPINA 5 mg a 10 mg dos veces al día con dosis flexible

**Los síntomas extrapiramidales fueron: distonía, blefaroespasmos, tortícolis, discinesia, discinesia tardía, rigidez muscular, parkinsonismo, alteraciones de la marcha, facies de máscara, y temblor (con exclusión de acatisia).

***Somnolencia incluye los siguientes eventos: somnolencia, sedación e hipersomnia.

Distonía: efecto clase antipsicótico: Los síntomas de la distonía, contracciones anormales prolongadas de los grupos de músculos, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, a veces progresa a rigidez de garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar, y/o protusión lingual. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, se producen con más frecuencia y con mayor severidad con alto grado y en dosis más altas de los fármacos de primera generación de antipsicóticos. Un riesgo elevado de distonía aguda se observa en los hombres y los grupos más jóvenes.

Síntomas extrapiramidales: En el corto plazo, ensayos controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar, se recogieron los datos objetivamente en la escala de Simpson y Angus de síntomas extrapiramidales (EPS), la Escala de Acatisia de Barnes (para la acatisia) y las evaluaciones de las escalas de movimiento involuntario (para las discinesias). El cambio medio desde la línea de base para el ASENAPINA 5 mg o 10 mg dos veces al día tratados fue comparable al placebo en cada una de las puntuaciones de escala de clasificación.

En ensayos controlados de corto plazo para esquizofrenia con placebo, la incidencia de los eventos relacionados con síntomas extrapiramidales, excluyendo los eventos relacionados con la acatisia en los pacientes tratados con ASENAPINA fue de 10% frente al 7% para el placebo y la incidencia de acatisia en eventos relacionados con pacientes tratados con ASENAPINA fue del 6% frente al 3% para el placebo. En ensayos controlados de corto plazo para manía bipolar, la incidencia de eventos relacionados con síntomas extrapiramidales, con exclusión de los eventos relacionados con la acatisia, para los pacientes tratados ASENAPINA fue del 7% frente al 2% para

Ref.:RF283722/11 Reg.ISP N°: F-19275/12
PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

el placebo y la incidencia de acatisia, eventos relacionados los pacientes tratados con ASENAPINA fue del 4% frente al 2% para el placebo.

Otros resultados: Hipoestesia Oral y/o parestesia oral puede ocurrir directamente después de la administración de asenapina y que usualmente se resuelve en una hora.

Pruebas de laboratorios anormales

Glucosa:

Los efectos sobre los niveles séricos en ayunas de glucosa en ensayos a corto plazo para esquizofrenia y manía bipolar no mostró cambios clínicamente significativos. En los ensayos para esquizofrenia a corto plazo controlados con placebo, el incremento medio en los niveles de glucosa en ayunas de los pacientes tratados con ASENAPINA fue de 3,2 mg / dL en comparación con una disminución de 1,6 mg / dL para pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes con elevaciones de la glucosa en ayunas ≥ 126 mg / dL (en el punto final), fue del 7,4% de los pacientes tratados con ASENAPINA frente al 6% de pacientes tratados con placebo. En ensayos clínicos de corto plazo, controlados con placebo en manía bipolar, la disminución media en los niveles de glucosa en ayunas en los pacientes tratados con ambos ASENAPINA y tratados con placebo fueron de 0,6 mg / dL. La proporción de pacientes con elevaciones de la glucosa en ayunas ≥ 126 mg / dL (en el punto final), fue del 4,9% de los pacientes tratados con ASENAPINA frente al 2,2% de pacientes tratados con placebo.

En un ensayo de 52 semanas, doble ciego, controlado con un comparador entre pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, el aumento medio desde el inicio de la glucosa en ayunas, fue de 2,4 mg / dL.

Lípidos:

Los efectos sobre el colesterol total y triglicéridos en ayunas en ensayos a corto plazo para esquizofrenia y manía bipolar, no mostró cambios clínicamente relevantes. En ensayos a corto plazo controlados con placebo para esquizofrenia, el incremento medio en los niveles de colesterol total en pacientes tratados con ASENAPINA fue de 0,4 mg / dL en comparación con una disminución de 3,6 mg / dL para pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes con elevaciones de colesterol total ≥ 240 mg / dL (al final del estudio) fue del 8,3% de los pacientes tratados con ASENAPINA frente al 7% para pacientes tratados con placebo. En ensayos a corto plazo controlados con placebo para manía bipolar, el incremento medio en los niveles de colesterol total de los pacientes tratados con ASENAPINA, fue de 1,1 mg / dL en comparación con una disminución de 1,5 mg / dL en pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes con elevaciones de colesterol total ≥ 240 mg / dL (al final del estudio) fue del 8,7% de los pacientes tratados con ASENAPINA frente a 8,6% para pacientes tratados con placebo. En ensayos a corto plazo controlados con placebo para esquizofrenia, el incremento medio en los niveles de triglicéridos de los pacientes tratados con ASENAPINA fue de 3,8 mg / dL en comparación con una disminución de 13,5 mg / dL para pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes con

elevaciones de los triglicéridos ≥ 200 mg / dL (al final del estudio) fue de 13,2% para los pacientes tratados con ASENAPINA frente a 10,5% para pacientes tratados con placebo. En ensayos a corto plazo controlados con placebo para manía bipolar, el descenso medio en los niveles de triglicéridos de los pacientes tratados con ASENAPINA fue de 3,5 mg / dL en comparación con 17,9 mg / dL para los sujetos tratados con placebo. La proporción de pacientes con elevaciones de los triglicéridos ≥ 200 mg / dL (al final del estudio) fue de 15,2% de los pacientes tratados con ASENAPINA frente al 11,4% de pacientes tratados con placebo.

En un ensayo de 52 semanas, doble ciego, controlado con un comparador entre pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, el descenso medio desde la línea base de colesterol total fue de 6 mg / dL y la disminución promedio desde el inicio de los triglicéridos en ayunas fue de 9,8 mg / dL.

Transaminasas:

Elevaciones transitorias de las transaminasas séricas (ALT principalmente) en ensayos a corto plazo para esquizofrenia y manía bipolar, fueron más comunes en los pacientes tratados, pero estos cambios no fueron clínicamente relevantes. En ensayos a corto plazo controlados con placebo para esquizofrenia, el incremento medio en los niveles de transaminasas en los pacientes tratados con ASENAPINA fue de 1,6 unidades / L en comparación con una disminución de 0,4 unidades / L para los pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas > 3 veces el límite máximo normal (al final del estudio) fue del 0,9% de los pacientes tratados con ASENAPINA frente al 1,3% para los pacientes tratados con placebo. En ensayos a corto plazo controlados con placebo para manía bipolar, el incremento medio en los niveles de transaminasas en los pacientes tratados con ASENAPINA fue de 8,9 unidades / L en comparación con una disminución de 4,9 unidades / L en pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes con elevaciones de las transaminasas > 3 veces el límite máximo normal (al final del estudio) fue del 2,5% de los pacientes tratados con ASENAPINA frente al 0,6% de pacientes tratados con placebo. No se observaron casos de lesiones hepáticas graves. En un ensayo de 52 semanas, doble ciego, controlado con un comparador entre pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, el aumento medio desde el inicio de ALT fue de 1,7 unidades/L.

Prolactina:

Los efectos sobre los niveles de prolactina en ensayos a corto plazo para esquizofrenia y manía bipolar no mostraron cambios clínicamente relevantes en la media de referencia. En ensayos a corto plazo controlados con placebo para esquizofrenia, los descensos promedio en los niveles de prolactina fueron de 6,5 ng/mL para los pacientes tratados con ASENAPINA, en comparación con 10,7 ng/ml para pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes con elevaciones de la prolactina ≥ 4 veces el límite máximo normal (al final del estudio) fue de 2,6% para los pacientes tratados con ASENAPINA frente al 0,6% de pacientes tratados con placebo. En ensayos a corto plazo controlados con placebo para manía bipolar, el incremento

Ref.:RF283722/11 Reg.ISP N°: F-19275/12
PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

medio en los niveles de prolactina fue de 4,9 ng/mL para los pacientes tratados con ASENAPINA, en comparación con una disminución de 0,2 ng/ml para pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes con elevaciones de la prolactina \geq 4 veces el límite máximo normal (al final del estudio) fueron de 2,3% para los pacientes tratados con ASENAPINA frente al 0,7% para los pacientes tratados con placebo. En un ensayo de 52 semanas, doble ciego, controlado con un comparador entre pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, el descenso medio de la prolactina desde la línea base para pacientes tratados con ASENAPINA fue de 26,9 ng / mL.

Creatina quinasa (CK):

La proporción de pacientes con elevaciones de CK $>$ 3 veces el límite máximo normal en todo momento fueron un 6,4% y el 11,1% de los pacientes tratados con ASENAPINA para 5 mg dos veces y 10 mg dos veces, respectivamente, en comparación con el 6,7% para los pacientes tratados con placebo en ensayos de corto plazo, en dosis fijas para esquizofrenia y manía bipolar. La relevancia clínica de este hallazgo se desconoce.

INTERACCIONES:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dados los efectos principales de asenapina en el sistema nervioso central (SNC), se debe utilizar con precaución cuando se toma en combinación con otros medicamentos que actúan a nivel central. Se debe avisar a los pacientes que eviten el alcohol mientras estén tomando asenapina.

• Efecto potencial de que otros medicamentos afecten a Asenapina

Asenapina se elimina fundamentalmente mediante glucuronidación directa por UGT1A4 y metabolismo oxidativo a través de las isoenzimas del citocromo P450 (predominantemente CYP1A2). Se estudiaron los efectos potenciales de los inhibidores y un inductor de varias de estas rutas enzimáticas sobre la farmacocinética de asenapina, los medicamentos estudiados fueron: fluvoxamina (inhibidor del CYP1A2), paroxetina (inhibidor del CYP2D6), imipramina (inhibidor del CYP1A2/2C19/3A4), cimetidina (inhibidor del CYP3A4/2D6/1A2), carbamazepina (inductor del CYP3A4/1A2) y valproato (inhibidor de las UGT).

Excepto para fluvoxamina, ninguno de los medicamentos que interaccionan causó alteraciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de asenapina.

Durante la administración combinada con una dosis única de asenapina 5 mg y fluvoxamina 25 mg dos veces al día se produjo un aumento del 29% en el área bajo la curva de asenapina. Es de esperar que la dosis terapéutica completa de fluvoxamina produzca un aumento mayor en las concentraciones de asenapina en plasma. Por lo tanto, se debe tener precaución con la administración concomitante de asenapina y fluvoxamina.

**PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****• Efecto potencial de que Asenapina afecte a otros medicamentos**

Asenapina puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos a causa de su antagonismo α_1 -adrenérgico, con posibilidad de inducir hipotensión ortostática.

Asenapina puede antagonizar el efecto de levodopa y de agonistas dopaminérgicos. Si esta combinación se considera necesaria, debe prescribirse la menor dosis eficaz de cada tratamiento.

Estudios *in vitro* indican que asenapina inhibe débilmente el CYP2D6. Se obtuvieron los siguientes resultados de estudios clínicos de interacciones de medicamentos, que investigaron los efectos de la inhibición del CYP2D6 por asenapina:

- Tras la administración concomitante de dextrometorfano y asenapina en individuos sanos, se midió la proporción de dextrorfanol/dextrometorfano (DX/DM) como indicador de la actividad del CYP2D6. El tratamiento con asenapina 5 mg dos veces al día resultó en una mínima disminución de la proporción DX/DM a 0,43, lo que es indicativo de la inhibición del CYP2D6. En el mismo estudio, el tratamiento con paroxetina 20 mg al día disminuyó la proporción DX/DM a 0,032.

- En otro estudio, la administración conjunta de una dosis única de 75 mg de imipramina con una dosis única de 5 mg de asenapina no afectó las concentraciones plasmáticas del metabolito desipramina (un sustrato del CYP2D6).

- La administración conjunta de una dosis única de 20 mg de paroxetina (sustrato e inhibidor del CYP2D6) durante el tratamiento con 5 mg de asenapina dos veces al día en 15 individuos varones sanos, causó un aumento de casi 2 veces en la exposición a paroxetina.

Por lo tanto, debe administrarse con precaución la asociación de asenapina con medicamentos que sean sustratos e inhibidores del CYP2D6.

Para asegurar una absorción óptima, debe evitarse comer y beber durante 10 minutos después de la administración de asenapina.

SOBREDOSIS:

En el programa de asenapina fueron notificados pocos casos de sobredosis. Las dosis estimadas notificadas fueron entre 15 y 400 mg. En la mayoría de los casos no se aclaró si asenapina se tomó sublingual. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron agitación y confusión, acatisia, distonía orofacial, sedación y datos asintomáticos de ECG (bradicardia, complejos supraventriculares, retraso de la conducción intraventricular). No hay información específica disponible acerca del tratamiento de la sobredosis con asenapina, ni un antídoto específico. Debe considerarse la posibilidad de utilizar múltiples medicamentos. Es necesario realizar monitoreo cardiovascular para detectar posibles arritmias, y el control de la sobredosis debe concentrarse en el tratamiento de apoyo que mantenga una adecuada oxigenación y ventilación así como el control de los síntomas. La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con las medidas apropiadas, como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (no deben utilizarse epinefrina y dopamina, ya que una estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el contexto del bloqueo alfa inducido por asenapina). En caso de síntomas extrapiramidales graves, se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF283722/11

Reg.ISP N°: F-19275/12

PSICOCEN SL COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 5 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

deben administrar medicamentos anticolinérgicos, y continuar con una estrecha supervisión y seguimiento hasta que el paciente se recupere.

PRESENTACION:

Envases con xx comprimidos sublinguales.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco, a no más de 30° C y fuera del alcance de los niños.

BIBLIOGRAFÍA

- "Drug @ FDA, Center for Drug Evaluation and Research", FDA Approved Drug Products, Label Information, Label approved on 12/01/2010 for ASENAPINA, NDA no. 022117.
<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/docs/label/2010/022117s0071bl.pdf>
- EMEA, The European Medicines Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Comité de Especialidades Farmacéuticas, Informe europeo público de evaluación (EPAR), Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, Sycrest 5 mg comprimidos sublinguales
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf
- Department of Health Agein, Therapeutic Goods Administration, Australian public assessment report for asenapine.
<http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-Asenapina.pdf>

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**